Über Kombinationen einiger Lokalanästhetika.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Otto Goldschmitt
aus Miltenberg.

München 1912.
K. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548309_0073

Über Kombinationen einiger Lokalanästhetika.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayr. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt von

Otto Goldschmitt
aus Miltenberg.

München 1912.
K. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizin. Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Prof. Dr. v. Tappeiner.

Das Bestreben der mittelalterlichen Medizin durch Mischung einer Anzahl oder besser Unzahl von Mitteln den therapeutischen Effekt zu steigern, ist eine bekannte Tatsache. Es war wohl berechtigt, dass die neuere Medizin gegen eine so komplizierte Rezeptur Front machte und die Rezepte möglichst einfach zu gestalten suchte, da ein Überblicken der Wirkung so zusammengesetzter Gemische kaum möglich erscheint.

Heute aber gehört das Studium der Arzneikombinationen wieder zu den modernsten Themata.

Es lässt sich experimentell feststellen, dass es gelingt, durch Kombination zweier Mittel Effekte zu erzielen, die nicht einfach der Addition der Einzelwirkungen entsprechen, sondern über das arithmetische Mittel hinausgehen. So potenzieren sich bekanntlich Morphin und Scopolamin. Diese Potenzierung kann sich nun auf nur eine Wirkung beschränken, während weitere Wirkungen unbeeinflusst bleiben, ja im Gegenteil umgekehrt beeinflusst werden. Sind diese im negativen Sinne beeinflussten Wirkungen in therapeutischer Hinsicht unliebsame Nebenwirkungen, so kann durch die Kombination ausser der Potenzierung der Hauptwirkung auch noch eine Ausschaltung der Nebenwirkungen erzielt werden.

Durch Straubs (1) Untersuchungen über Opiumalkaloide wissen wir, das Narkotin potenziert das Morphin, aber nur in seiner narkotischen Wirkung, während die lähmende Wirkung auf das Atemzentrum sich umgekehrt verhält.

Anfügen möchte ich nur noch, dass eine Ausschaltung der Nebenwirkungen auch dadurch erreichbar ist, dass man

Stoffe kombiniert mit gleicher therapeutischer Hauptwirkung, deren Nebenwirkungen aber verschiedene Organe treffen: so z. B. Chloroform und Äther. Beide wirken narkotisch und ihre Wirkung wird sich in Kombination zum mindesten addieren, ihre Nebenwirkungen auf Atmung und Zirkulation können sich nicht addieren, da eben Äther vor allem nur Atmung, Chloroform die Zirkulation beeinflusst.

Vor allem hat sich Bürgi (2) mit der Frage über Pharmaka-Kombinationen beschäftigt und die Kombinationen der Opiumalkaloide unter sich, der Narkotika verschiedener Gruppen unter sich, der Antipyretika mit narkotischen Arzneien, der Antipyretika unter sich, der Diuretika, verschiedener Herzmittel, der Lokalanästhetika, der Desinfizientien studiert (3).

Aus seinen Ergebnissen leitete er folgendes Gesetz ab: „Zwei gleichzeitig in den Organismus eingeführte Arzneien derselben Hauptgruppe führen immer dann zu einer Wirkung, die über dem Additionsergebnis der zwei Einzelwirkungen steht, wenn ihre zwei Komponenten zu zwei verschieden wirkenden Untergruppen gehören.“

Es würde nun zu weit führen, sämtliche Arbeiten, welche dieses Gesetz zu stützen und die, welche es zu stürzen berufen sind, hier aufzuzählen.

Da im Bürgischen Gesetz der Begriff „Untergruppe“ nicht präzisiert ist, können viele Ergebnisse so und so gedeutet werden.

Ich selbst habe über Kombination von Lokalanästheticis experimentelle Versuche angestellt, im wesentlichen aus praktischem Interesse, und möchte darüber hier berichten.

Als ich die Arbeit bereits weit geführt hatte, erschien über das gleiche Thema eine Untersuchung von v. Issekutz (4).

Ferner referierte M. Kochmann (5) in aller Kürze über Versuche von L. Zorn, denen die gleiche Fragestellung zu Grunde lag. Ich werde im Verlaufe dieser Arbeit näher darauf eingehen.

Versuchsanordnung.

Vergleichende Versuche über den Wirkungsgrad verschiedener Lokalanästhetika und ihre eventuelle Potenzierung könnten so angestellt werden, dass man sogen. Reflexfröschen das eine Hinterbein in die das Lokalanästhetikum enthaltende Lösung so lange eintaucht, bis die Empfindlichkeit der Haut gegenüber einer reizenden Lösung (Salzsäurelösung) verschwunden ist. Durch genügende Verdünnung dieser Lösungen können sie dann so eingestellt werden, dass bei sämtlichen gerade nach Ablauf einer bestimmten Zeit (z. B. einer halben Stunde) dieses Stadium der Unempfindlichkeit erreicht ist.

Würde eine Potenzierung zweier Lokalanästhetika eintreten, so müsste bei Mischung einer Lösung a und einer Lösung b die Unempfindlichkeit in dem Gemische früher eintreten, als in den ungemischten Lösungen.

Von dieser Versuchsanordnung nahmen wir Abstand, da bei eventuellen Verletzungen an der Haut, die bei einer gewissen Kleinheit sich der Beobachtung entziehen können, der Säurereiz direkt die freiliegenden Nerven treffen könnte und somit eine Unregelmässigkeit in der Reaktion zu befürchten wäre, anderseits eine ausgiebige Resorption des Anästhetikums an der lädierten Stelle eintreten könnte.

Da die Lokalanästhetika nicht nur die Nervenendigungen lähmen, sondern auch die Nervenstämme leitungsunfähig machen, schien es daher geratener, frei präparierte Nerven zu den Versuchen zu verwenden.

Der in seiner ganzen Länge vom Kniegelenk bis zum Rückenmark sorgsam herauspräparierte Nervus ischia dicus

wurde auf seine Erregbarkeit mittels eines Induktionsapparates geprüft, sodann die Konzentration des Lokalanästhetikums gesucht, die den in dasselbe eingelegten Nerven nach einer bestimmten Zeit (ca. eine Viertelstunde) eben leitungsunfähig machte.

Bei einer solch einfachen Versuchsanordnung liegt ein Übelstand darin, dass der Nerv zur Prüfung seiner Leitungsfähigkeit aus der Lösung herauszunehmen ist und es ferner kaum möglich ist, immer an der gleichen Stelle zu prüfen. Dies zu vermeiden, wurde so vorgegangen: nur ein Stück des Nerven tauchte in einen mit der Lösung beschickten schmalen Porzellantrog. Hinter diesem Stücke (dem Zentrum zu) lagen die Elektroden. Den Strom lieferte ein Akkumulator, um bei allen Versuchen gleiche Reizstärken verwenden zu können. Das Präparat lag in einer feuchten Kammer. Um Vertrocknungen oder sonstige Störungen stets beobachten zu können, lagen vor der eintauchenden Strecke (der Peripherie zu) ebenfalls Elektroden, so dass sowohl zentral wie peripher von der eintauchenden Stelle gereizt werden konnte.

Bei einwandfreien Versuchen durfte die Erregbarkeit bei Reizung des peripher gelegenen Stückes keine Abnahme erfahren. Erst wurde der Rollenabstand bestimmt, der eben noch Tetanus hervorrief, dann die Strecke zwischen beiden Elektrodenpaaren in die Lösung eingelegt und die Zeit bestimmt, nach welcher von der zentralen Stelle aus kein Tetanus mehr zu erhalten war. So einwandfrei diese Methode auf den ersten Blick erscheint, haftet ihr doch eine Schwierigkeit an, die darin beruht, dass es schwer ist, die Zeit genau zu bestimmen, wann die Leitungsfähigkeit ganz erloschen ist. Santesson (6) stiess bei ähnlichen Versuchen auf dieselbe Schwierigkeit. Er schreibt, die Zeit, wann Leitungsunfähigkeit eintritt, genau zu bestimmen, ist schwierig, „da zuletzt die starken Reize fast immer durch Stromschleifen, die sich durch den Nerv als feuchten Leiter herunterschleichen, Reak-

tionen der Muskeln erzeugten. Man musste dann diejenige Stromstärke, d. h. den Rollenabstand, der zu unzweideutiger »Schleifenreaktion« führt, als die Grenze setzen. Oft war diese Grenze leicht zu finden, weil die Leitungsfähigkeit sehr schnell innerhalb weniger Minuten bis zu sehr niedrigen Werten herabsank. In anderen Versuchen kam zwar auch ein rascher Abfall der Leitungsfähigkeit vor, diese nahm jedoch nachher mehr allmählich ab und die bestimmte Grenze liess sich nicht fixieren.

Ein gemeinsamer Zug dieser Versuche ist, dass die Leitungsfähigkeit des Nerven zuerst eine Weile hochbleibt — allmählich abnimmt und zuweilen ansteigt — bis sie meistens ganz plötzlich abfällt, oft bis zum Minimum, während weniger Minuten. Es macht den Eindruck, als wenn die Giftlösung zuerst allmählich die Nervenscheide durchdringen muss, ehe sie die Leitung unterbrechen kann; ist aber dieses Hindernis einmal überwunden, dann ist es mit dem Leitungsvermögen bald zu Ende.“

Eigene Versuche.

I. Novocain-Alypin.

Um über den Effekt dieser Kombination Aufschluss zu erhalten, war nötig die Konzentrationen[1]) von Novocain und Alypin allein ausfindig zu machen, die nach 15—20 Minuten eine Leitungsunfähigkeit im N. ischiadicus hervorrufen.

War bei Rollenabstand von mindestens 1 kein Tetanus mehr zu erreichen, wurde der Eintritt der Leitungsunfähigkeit angenommen.

---

[1]) Die Konzentrationen sind in Mol. angegeben. Selbstverständlich sind die Lösungen sämtlich mit Ringer-Lösung bereitet. Das Molekulargewicht von Novocain ist 272,5. $^1/_{50}$ mol. Lösung entspricht somit 0,55 %. Das Molekulargewicht von Alypin ist 314,5. $^1/_{50}$ mol. Lösung entspricht somit 0,63 %.

Novocain in Konzentration $^1/_{50}$ mol.

(Versuch 4.)

	Tetanus bei Rollenabstand	
	zentral gereizt	peripher gereizt
Vor dem Einlegen	34	27
5 Minuten nach dem Einlegen	34	27
10 „ „ „ „	32	27
14 „ „ „ „	35	27
15 „ „ „ „	Leitungsfähigkeit erloschen	27

Alypin in Konzentration $^1/_{50}$-mol.

(Versuch 19.)

	Tetanus bei Rollenabstand	
	zentral gereizt	peripher gereizt
Vor dem Einlegen	27,5	21
5 Minuten nach dem Einlegen	27	21
10 „ „ „ „	25	21
13 „ „ „ „	22	21
16 „ „ „ „	17,5	21
21 „ „ „ „	Leitungsfähigkeit erloschen	21

Novocain $^1/_{100}$ mol. + Alypin $^1/_{100}$ mol. (Versuch 24.)

(Durch Mengung gleicher Teile der $^1/_{50}$ mol. Konzentrationen.)

	Tetanus bei Rollenabstand	
	zentral gereizt	peripher gereizt
Vor dem Einlegen	25	31,5
5 Minuten nach dem Einlegen	25	31,5
10 „ „ „ „	22	31,5
15 „ „ „ „	11	31,5
20 „ „ „ „	Leitungsfähigkeit erloschen	31,5

Diese und die übrigen angestellten Versuche folgen nun in kürzerer Darstellung.

Lösung	Frosch Nr.	Dauer bis zur Leitungsunterbrechung	
		Rechter Schenkel	Linker Schenkel
Novocain $^1/_{100}$ norm. an beiden Schenkeln	1	18	18
	2	22	27
		Mittelwert: 21	
Novocain $^1/_{50}$ mol. an beiden Schenkeln	3	15	16
	4	15	16
	5	14	14
	6	17	17
	7	15	15
		Mittelwert: 15,4	
Alypin $^1/_{50}$ mol. an beiden Schenkeln	8	20	20
	9	20	14
	10	14	14
	11	21	20
	12	17	19
	13	18	18
	14	21	25
	15	21	21
	16	20	20
		Mittelwert: 19,0	
Alypin $^1/_{100}$ mol. + Novocain $^1/_{100}$ mol. an beiden Schenkeln	17	17	17
	18	19	18
	19	21	22
		Mittelwert: 19,0	
Alypin $^1/_{50}$ mol. an dem einen, Novocain $^1/_{50}$ mol. an dem anderen Schenkel		Alypin	Novocain
	20	20	14
Novocain $^1/_{50}$ mol. an dem einen, Alypin $^1/_{100}$ mol. + Novocain $^1/_{100}$ mol. an dem anderen Schenkel		Novocain	Alypin + Novocain
	21	16	16
	22	17	22
	23	14	24
	24	14	20
		Mittelwert: 15,3	Mittelwert: 20,5
Alypin $^1/_{50}$ mol. an dem einen, Alypin $^1/_{100}$ mol. + Novocain $^1/_{100}$ mol an dem anderen Schenkel		Alypin	Alypin + Novocain
	25	20	20

Es fällt in erster Linie auf, dass die Ergebnisse in den einzelnen Versuchsreihen Schwankungen zeigen, die der Experimentator wohl kaum vermeiden kann. Vermuten möchte ich, dass die verschiedene Dicke des Nerven resp. der Nervenscheiden daran Schuld trägt, so dass — worauf ich leider bei Beginn der Arbeit nicht achtete — es zweckmässig zu sein scheint, nur Frösche gleichen Gewichtes zu den Untersuchungen zu verwenden.

Ferner fällt bei den ausführlich mitgeteilten Versuchen auf, dass der Nerv in der Lösung des Lokalanästhetikums verhältnismässig lange liegen darf, bis eine Abnahme seiner Erregbarkeit auf elektrischen Reiz zu konstatieren ist; beginnt sie einmal, so tritt der Moment der Leitungsunfähigkeit rasch ein.

Die Ergebnisse lassen sich dahin zusammenfassen:

$^1/_{50}$ mol. Lösung von Novocain führt nach durchschnittlich 15,4 Minuten zur Leitungsunterbrechung; $^1/_{50}$ mol. Lösung von Alypin in 19,0 Minuten. Das Gemisch beider (so dass im Gemisch die Konzentration eines jeden $^1/_{100}$ mol. ist) bewirkt das gleiche in durchschnittlich 20,5 Minuten.

Es kann bei der Kombination Novocain-Alypin höchstens von einer Summierung der Wirkungen, nicht aber von einer Potenzierung die Rede sein.

II. Cocain-Novocain.

Ich lasse gleich die Versuchsprotokolle vorausgehen.

Lösung	Frosch Nr.	Dauer bis zur Leitungsunterbrechung	
		Rechter Schenkel	Linker Schenkel
Novocain $^1/_{50}$ mol. an dem einen, Cocain $^1/_{50}$ mol. an dem anderen Schenkel	26	Novocain 16	Cocain 16
	27	20	16
	28	20	20
	29	15	15
		Mittelwert: 17,7	Mittelwert: 16,7
Novocain $^1/_{50}$ mol. an dem einen, Novocain $^1/_{100}$ mol. + Cocain $^1/_{100}$ mol. an dem anderen Schenkel	30	Novocain 16	Novocain + Cocain 15
	31	14	15
		Mittelwert: 15	Mittelwert: 15
Cocain $^1/_{50}$ mol. an dem einen, Novocain $^1/_{100}$ mol. + Cocain $^1/_{100}$ mol. an dem anderen Schenkel	32	Cocain 16	Novocain + Cocain 16

Da $^1/_{50}$ mol. Lösung von Cocain durchschnittlich in 16,7, $^1/_{50}$ mol. Lösung von Novocain in 17,7, die Kombination beider in 15,5 Minuten gleiches leisteten, dürfte auch hier keine Potenzierung vorliegen; denn das Zeitintervall von 1,5 Minuten liegt innerhalb der Versuchsschwankungen. So lag der Mittelwert für $^1/_{50}$ mol. Novocain-Lösungen bei den in I veröffentlichten Protokollen bei 15,4 Minuten, somit niederer als der Wert für Kombination Novocain-Cocain.

III. Novocain-Phenol.

Während bisher Lokalanästhetika der gleichen Gruppe untersucht wurden, wählten wir nun eine Kombination, in welcher die eine Komponente ein Anästhetikum ist, das primär reizt und sekundär anästhesiert, das Phenol, während die andere Komponente ein Anästhetikum der Cocainreihe ist.

Lösung	Frosch Nr.	Dauer bis zur Leitungsunterbrechung	
		Rechter Schenkel	Linker Schenkel
Phenol $^1/_{20}$ mol. an beiden Schenkeln	33	5	5
Phenol $^1/_{50}$ mol. an dem einen, Novocain $^1/_{50}$ mol. an dem anderen Schenkel	34	Phenol 6	Novocain 16
Phenol $^1/_{75}$ mol. an dem einen, Novocain $^1/_{50}$ mol. an dem anderen Schenkel	35	Phenol 12	Novocain 17
Phenol $^1/_{75}$ mol. an dem einen, Phenol $^1/_{150}$ mol. + Novocain $^1/_{100}$ mol. an dem anderen Schenkel	36	Phenol 10	Phenol + Novocain 10
Phenol $^1/_{100}$ mol. an dem einen, Novocain $^1/_{50}$ mol. an dem anderen Schenkel	37	Phenol 19	Novocain 14
	38	20	18
	39	20	17
	40	18	18
	41	14	9
		Mittelwert: 17,8	Mittelwert: 15,2
Novocain $^1/_{50}$ mol. an dem einen, Novocain $^1/_{100}$ mol. + Phenol $^1/_{200}$ mol. an dem anderen Schenkel	42	Novocain 18	Novocain + Phenol 14
	43	14	11
	44	17	17
		Mittelwert: 16,3	Mittelwert: 14

Die sekundär anästhesierende Wirkung des Phenols ist eine ziemlich bedeutende. Schädigungen des Nerven durch Lösungen von $^1/_{100}$ mol. scheinen gering zu sein. Dafür spricht, dass im Phenol leitungsunfähig gemachte Nerven sich bald wieder erholen, wenn sie in physiologische Kochsalzlösung gelegt werden. Versuche dieser Art habe ich wiederholt angestellt. Ich lasse hier einen solchen folgen:

	Tetanus bei Rollenabstand	
	zentral gereizt	peripher gereizt
Vor dem Einlegen in $^1/_{100}$ mol. Phenol.	34	34
7 Minuten nach dem Einlegen	34	34
12 „ „ „ „	25	34
18 „ „ „ „	Leitungsfähigkeit erloschen	34
Einlegen in Ringerlösung 30 Minuten darnach	18	34

Das Phenol bewirkt in Konzentrationen von $^1/_{50}$ mol. gegenüber der gleichen Konzentration Novocain eine viel intensivere Wirkung und es kommt schon nach 6 Minuten langer Einwirkung zur Leitungsunterbrechung. Selbst $^1/_{75}$ mol. Lösungen erwiesen sich als wirksam (Leitungsunterbrechung in 10 Minuten).

In Konzentration von $^1/_{100}$ mol. stellt sich die Phenolwirkung ungefähr gleich der Wirkung einer $^1/_{50}$-mol. Novocainlösung: Leitungsunterbrechung in ersterer nach durchschnittlich 17,8 Minuten, in letzterer nach durchschnittlich 15,8 Minuten.

Gemisch dieser beiden Lösungen (somit im Gemisch: $^1/_{100}$ mol. Novocain + $^1/_{200}$ mol. Phenol) leisten das Gleiche in durchschnittlich 14 Minuten. Es macht den Eindruck, dass hier ein Fall von Potenzierung vorliegt. Deutlicher noch geht dies aus einem Versuche hervor, bei dem $^1/_{150}$ mol. Phenol + $^1/_{100}$ mol. Novocain verwendet wurden. Die Leitungsunterbrechung stellte sich nach 10 Minuten ein, somit nach derselben Zeit, wie bei Verwendung von $^1/_{75}$ mol. Phenol.

IV. Chloroform-Novocain.

Chloroform ist ebenfalls ein sekundär anästhesierendes Lokalanästhetikum. Zur Verwendung kam es als Chloroform-

wasser. Da sein Chloroformgehalt in offenen Schalen rasch abnimmt, wurde eine Anordnung getroffen, dass in dem Troge, in welchem der Nerv lag, stets ein Fliessen des Chloroformwassers stattfand und somit die Konzentration unverändert gehalten wurde.

Lösung	Frosch Nr.	Dauer bis zur Leitungsunterbrechung	
		Rechter Schenkel	Linker Schenkel
Chloroform $^1/_{100}$ mol. an beiden Schenkeln	45	7	7
	46	11	12
		Mittelwert: 9	
Chloroform $^1/_{50}$ mol. an beiden Schenkeln	47	10	10
	48	10	10
		6	14
		Mittelwert: 10	
Chloroform $^1/_{200}$ mol. an beiden Schenkeln	49	12	14
	50	19	19
		Mittelwert: 16	
Novocain $^1/_{50}$ mol. am einen, Novocain $^1/_{100}$ mol. + Chloroform $^1/_{400}$ mol am anderen Schenkel		Novocain	Novocain + Chloroform
	51	16	14
	52	17	11
Chloroform $^1/_{170}$ mol. am einen, Chloroform $^1/_{340}$ mol. + Novocain $^1/_{100}$ mol. am anderen Schenkel		Chloroform	Novocain + Chloroform
	53	10	10
	54	10	9
Chloroform $^1/_{200}$ mol. am einen, Chloroform $^1/_{400}$ mol. + Novocain $^1/_{100}$ mol. am anderen Schenkel	55	Chloroform 16	Novocain + Chloroform 10

Chloroform führt in Konzentration von $^1/_{100}$ mol. und $^1/_{150}$ mol. bereits nach 10 Minuten zur Leitungsunterbrechung.

In Konzentration von $^1/_{200}$ mol. ist die Wirkung ziemlich gleich einer $^1/_{50}$ mol. Novocainlösung: Es kommt nach durchschnittlich 16 Minuten zur Leitungsunterbrechung. Mengt man $^1/_{50}$ mol. Novocainlösung und $^1/_{200}$ mol. Chloroformlösung, so tritt bereits nach 10 Minuten die gewünschte Wirkung ein.

Hier ist durch die Mengung eine Verstärkung vorhanden, die weit über eine einfache Summierung der Wirkung hinausgeht.

Man kann somit bei der Kombination von Chloroform und Novocain von einer Potenzierung sprechen.

Vielleicht erklärt sich dieses so, dass durch den Chloroformzusatz das Eindringen des Novocains in den Nerven erleichtert ist.

IV. Novocain-Cyankali.

Dontas (7) stellte bei seinen Versuchen über die Nerven- und Muskelwirkung des Cyannatriums fest, dass dieser Körper auch von der unverletzten Oberfläche des Nerven aus in diesen eindringt und in Konzentration von 0,7—0,025% seine Erregbarkeit für den elektrischen Strom aufhebt und zwar um so rascher, je höher die Konzentration der Lösung ist. Bei 0,025% dauert es $2^1/_2$ Stunden. Der Prozess ist reversibel.

Zu meinen Versuchen verwendete ich reinstes Cyankalium, zu dessen Lösung statt der sonst verwendeten Ringerlösung, physiologische Kochsalzlösung verwendet wurde.

Lösung	Frosch Nr.	Dauer bis zur Leitungsunterbrechung	
		Rechter Schenkel	Linker Schenkel
Cyankali $^1/_{10}$ mol. an beiden Schenkeln	56	10	11
	57	9	9
	58	8	11
		Mittelwert: 9,6	
Cyankali $^1/_{20}$ mol. an beiden Schenkeln	59	10	10
	60	10	10
	61	14	15
	62	8	8
	63	12	13
	64	10	6
		Mittelwert: 10,5	
Cyankali $^1/_{40}$ mol. an beiden Schenkeln	65	20	21
	66	12	14
	67	16	19
	68	13	14
	69	20	20
	70	18	17
		Mittelwert: 17	
Cyankali $^1/_{40}$ mol. an dem einen, Cyankali $^1/_{80}$ mol. + Novocain $^1/_{100}$ mol. an dem anderen Schenkel		Cyankali + Novocain	Cyankali
	71	5	—
	72	7	12
	73	5	—
		Mittelwert: 5,7	
Cyankali $^1/_{80}$ mol. an dem einen, Cyankali $^1/_{160}$ mol. + Novocain $^1/_{100}$ mol. an dem anderen Schenkel		Cyankali + Novocain	Cyankali
	74	5	nach 30 Minuten
	75	6	noch leitungsfähig
		Mittelwert: 5,5	

Cyankali bewirkt in $^1/_{10}$ mol. Lösung in 9,6′ Leitungsunterbr.
„ „ „ $^1/_{20}$ „ „ „ 10,5′ „
„ „ „ $^1/_{40}$ „ „ „ 17′ „
„ „ „ $^1/_{80}$ „ „ nach 30′ noch keine Leitungsunterbrechung. Demnach entspricht eine $^1/_{10}$ mol. Lösung von Cyankali hinsichtlich seiner lähmenden Wirkung ungefähr der einer $^1/_{50}$ mol. Novocainlösung. Mengt man diese beiden Konzentrationen (somit im Gemenge $^1/_{80}$ mol. Cyankali und $^1/_{100}$ mol. Novocain), tritt die Leitungsunterbrechung bereits nach 5,7 Minuten ein.

Zu analogem Ergebnis führte die Prüfung einer Mischung von $^1/_{80}$ mol. Cyankali und $^1/_{50}$ mol. Novocain ($^1/_{160}$ mol. Cyankali + $^1/_{100}$ mol. Novocain im Gemenge). Während bei $^1/_{80}$ mol. Cyankali nach 30 Minuten noch keine Leitungsunterbrechung eingetreten war, bewirkte die das Gemenge bereits nach 5,5 Minuten.

Die Ursache dieser Potenzierung dürfte auf die alkalische Reaktion des Cyankaliums zu beziehen sein. Hiedurch wird aus dem Novocain (Cl H—Salz des Aminobenzoyl-Diaethylaminoaethanols) die Base abgespalten, welche infolge ihrer grösseren Lipoidlöslichkeit bedeutend wirksamer ist als das Salz (Gros [8]). Die Potenzierung wird somit — jedenfalls teilweise — auf Reaktionsänderung beruhen.

Zusammenfassung.

Kombinationen von Cocain und Cocainersatzmittel potenzieren sich nicht. Das wurde nachgewiesen für die Kombination: Novocain-Alypin und Cocain-Novocain. Das gleiche ergaben Versuche von Issekutz für Kombination von Cocain und Eucain B; ferner Versuche von L. Zorn (cit. nach M. Kochmann) für Kombination von Cocain, Novocain, Stovain, Tropacocain und anderen. Nach Issekutz

führt nur Kombination von Eucain B und Novocain zur Potenzierung, ebenso Kombination von Antipyrin und Cocain resp. Eucain B etc. Diese Potenzierung fand auch L. Zorn. Letzterer fand ferner Potenzierung bei Cocain + Kalium sulfuricum resp. Kalium chloratum, während die Wirkung von Cocain + Kalium nitricum sich einfach addierte.

Meine Versuche ergaben ferner, dass Kombination von Novocain-Phenol zu einer, wenn auch geringen Potenzierung führt.

Ausgesprochen ist die Potenzierung bei der Kombination Novocain-Chloroform, wobei die Frage offen bleibt, ob nicht doch durch das Chloroform die Einwanderung des Novocains beschleunigt wird.

Sehr ausgeprägt ist dieselbe bei Kombination von Novocain-Cyankali. Hier spricht die alkalische Reaktion jedenfalls eine grosse Rolle, die das Novocain spaltet und die freie Base zur Wirkung kommen lässt. (Stärkere Wirkung der Basen nach Gros). Wenn meine Versuche auch für die Anwendbarkeit des Bürgischen Gesetzes auf die Lokalanästhetika sprechen, so muss man doch aus den Versuchen von Issekutz und Zorn den Schluss ziehen, dass das Gesetz Ausnahmen zulässt, die wir nicht vorauszusagen im Stande sind, sondern erst durch Prüfung auffinden müssen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor von Tappeiner sowie besonders Herrn Professor Jodlbauer für die Anregung und Unterstützung meiner Arbeit verbindlichst zu danken.

Literatur.

1. W. Straub: „Die pharmakodynamische Wirkung des Narkotins im Opium.“ Biochemische Zeitschrift 1912. Bd. 41 pag. 414.
2. Emil Bürgi: Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. September 1909. Ferner: Deutsche medizinische Wochenschrift. Januar 1910.
3. Derselbe: Anschauungen über die Wirkung der Arzneigemische. Zeitschrift für allgemeine Physiologie 14, pag. 39. 1912. Über den Synergismus von Arzneien. Archiv für die gesamte Physiologie. Bd. 147. Über Narkotikakombinationen. Zeitschrift für allgemeine Physiologie 14, pag. 65. 1912. Hier findet sich auch die weitere Literatur angegeben.
4. B. v. Issekutz: Über den Synergismus der Lokalanästhetika. Pflügers Archiv. Bd. 145. 7.—9. Heft.
5. M. Kochmann: Über die Kombination von Arzneien. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1912. Nr. 34.
6 Santesson: Festschrift für Hammarsten.
7. S. Dontas: Über die Nerven- und Muskelwirkung des Cyannatriums beim Kaltblüter. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 59, pag. 430.
8. O. Gros: Über die Narkotika und Lokalanästhetika. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 63, pag. 80.

Lebenslauf.

Otto Goldschmitt wurde am 13. Oktober 1887 zu Miltenberg als Sohn des Kgl. Oberlandesgerichtsrat Ernst Goldschmitt in Hassfurt geboren. Nach Absolvierung des Alten Gymnasiums zu Bamberg studierte er sieben Semester in Würzburg und drei Semester in München Medizin und bestand in Würzburg im Winter 1911 die ärztliche Staatsprüfung.